Hidrojen Zengin Su: Sağlığa Ekstra Fayda mı yoksa Aldatmaca mı? - Sistematik Bir İnceleme

Özet

Hidrojen zengin su (HRW), sağlık ve zindelik alanında ortaya çıkan yeni bir yaklaşımdır. İnsan vücudundaki zararlı serbest radikalleri etkisiz hale getirebilecek terapötik antioksidan özelliklere sahip olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, anti-enflamatuar ve anti-apoptotik (hücre ölümü önleyici) mekanizmalar aracılığıyla oksidatif stresin neden olduğu hasarı azaltmada faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu sistematik inceleme, hidrojen zengin suyun potansiyel faydalarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. İnceleme protokolü PROSPERO'da kayıtlıdır. İlk arama kriterlerinden sonra makaleler iki bağımsız araştırmacı tarafından incelenmiş ve sistematik incelemeye toplam 25 makale dahil edilmiştir.

Hidrojen zengin suyun egzersiz kapasitesi, fiziksel dayanıklılık, karaciğer fonksiyonu, kardiyovasküler hastalık, zihinsel sağlık, COVID-19, oksidatif stres ve yaşlanma karşıtı etkileri de dahil olmak üzere sağlığın çeşitli yönleri üzerindeki potansiyel faydaları artan bir ilgi ve devam eden araştırma konusudur. Klinik araştırmalarda ve çalışmalarda ön sonuçlar cesaret verici olsa da bu bulguları doğrulamak için daha büyük örneklem büyüklükleri ve titiz metodolojilerle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Mevcut araştırmalar, hidrojen açısından zengin suyun potansiyel faydalarının arkasındaki mekanizmaları tam olarak açıklayamamaktadır. Gelecekte, devam eden bilimsel çalışmalar, hidrojen açısından zengin suyun yardımcı bir terapötik yaklaşım olarak potansiyeli hakkında değerli bilgiler sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: hidrojen zengin su, antioksidan, oksidatif stres, sistematik inceleme, hidrojenli zengin su

1. Giriş

Hidrojen suyu, hidrojenle zenginleştirilmiş su ya da hidrojenli su olarak da bilinir ve moleküler hidrojen gazı (H2) eklenmiş normal sudur [1]. Su, yüksek basınç altında moleküler hidrojen gazını çözündürerek hidrojenle doyurulabilir, bu da süper doygun bir çözelti ile sonuçlanır. Hidrojen molekülleri son derece küçüktür, bu nedenle suya kolayca nüfuz edebilir ve bir süre çözünmüş halde kalabilirler [1]. Hidrojenle zenginleştirilmiş su, son yıllarda potansiyel bir sağlık destekleyici içecek olarak önemli ölçüde ilgi görmektedir. Geçtiğimiz on yıllarda, antioksidan [3], anti-enflamatuar [3] ve anti-apoptotik (hücre ölümü önleyici) etkileri olduğunu gösteren moleküler hidrojenle zenginleştirilmiş su kullanan hayvan [2] ve insan çalışmaları [3] gerçekleştirilmiştir. Hidrojenli suyun faydalarına yönelik bazı araştırmalar yapılsa da önümüzde hala uzun bir yol var.

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, hidrojenle zenginleştirilmiş su, küresel pazardaki sağlık ve zindelik sektörünü hedefleyen en son trend haline geldi. Potansiyel faydalarını anlamak için çalışmalar yürütülmüştür. Randomize, çift kör, kontrollü bir çalışma [3], hidrojenle zenginleştirilmiş suyun yetişkinlerde inflamatuar (yangısal) yanıtları azaltabildiğini ve sağlıklı yetişkinlerde antioksidan kapasiteyi artırdığını göstermiştir. Sağlıklı yetişkinler ya 1,5L/gün hidrojenle zenginleştirilmiş su ya da sade su tüketmiştir. CD4+, CD8+, CD11+, CD14+, ve CD 20+'nin akış sitometri testi ilginç sonuçlar vermiştir. Hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunda, CD14+ hücre sıklığı azalmıştır [3]. Hidrojen kullanımının faydaları, kardiyak fibroz (kalp kasının sertleşmesi), nöronal hastalık, hepatik (karaciğer) hasar, radyasyona bağlı hastalık, diyabet ve daha birçok durumda değerlendirilmiştir [4]. Bu sistematik inceleme aracılığıyla, moleküler hidrojenle zenginleştirilmiş suyun kullanımı ve bunun anti-enflamatuar, antioksidan ve anti-apoptotik etkisi ile ilgili güncel araştırma bulgularını özetlemeyi amaçlıyoruz.

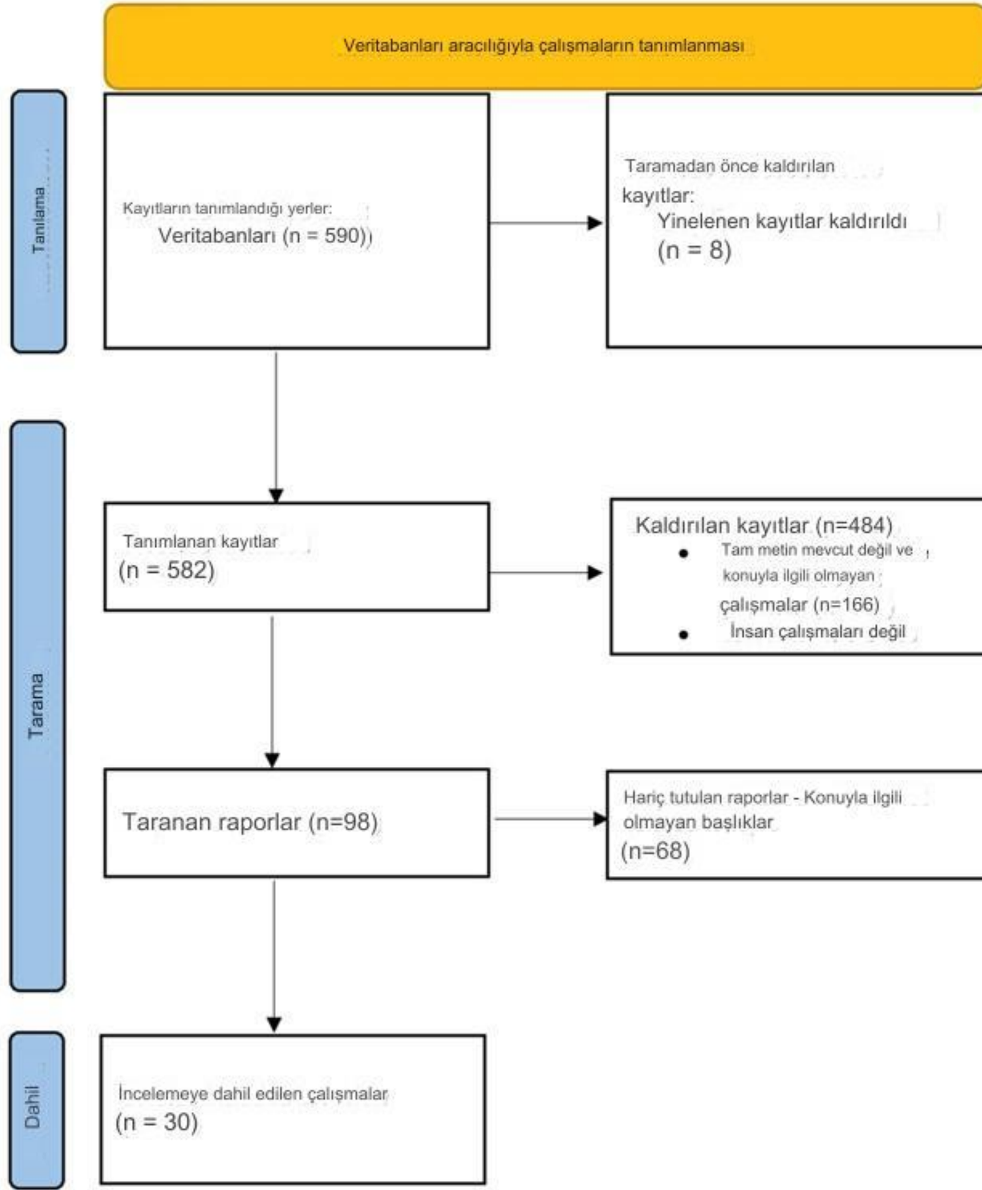
2. Materyaller ve Metotlar

İlk arama terimleri arasında "**hidrojenli su**", "hidrojen suyu", "hidrojenle zenginleştirilmiş su", "moleküler hidrojen", "antioksidan", "anti-enflamatuar", "anti-apoptotik", "yorgunluk", "oksidatif stres" ve "sitoprotektif (hücre koruyucu)" yer aldı [51]. Bu PubMed araması toplam 590 makaleyle sonuçlandı. Çift makaleler ve hayvan çalışmaları kaldırıldı. Başlıkla ilgisiz tüm makaleler elendi. İki bağımsız araştırmacı (RD ve RM) tarafından özetlerin incelenmesinden sonra, nihai inceleme için 30 makale alındı (Şekil 1). Dahil etme kriterlerimiz, hidrojenle

zenginleştirilmiş su ve karşılaştırma gruplarına sahip insan çalışmaları veya kohort çalışmaları, vaka-kontrol çalışmaları, klinik çalışmalar veya gözlemsel çalışmalarda klinik veya patofizyolojik bilgilerden oluşuyordu. Bu sistematik inceleme için fikir yazılarını, editoryal makaleleri ve kitap bölümlerini dışladık. Ayrıca hidrojen gazı inhalasyonu ve hidrojenle zenginleştirilmiş salin enjeksiyonunun terapötik etkileriyle ilgili sonuçları da hariç tuttuk ve yalnızca hidrojenle zenginleştirilmiş su çalışmalarını dahil ettik.

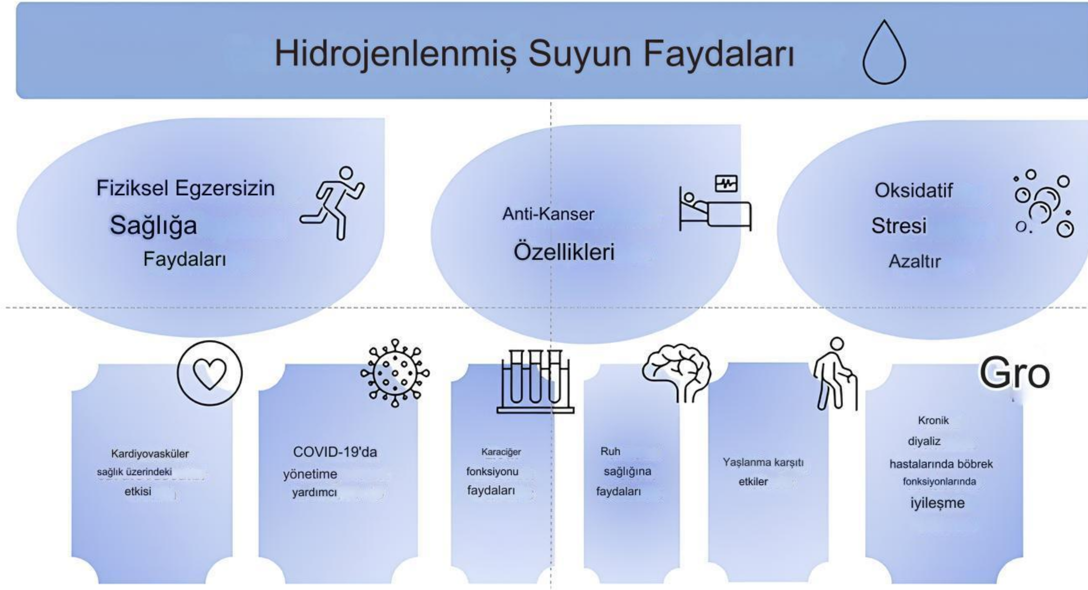
Çalışmalar PubMed'den Rayyan yazılımına (https://www.rayyan.ai/) aktarıldı. Uygun çalışmaları seçmek için iki araştırmacı (PS ve GD) başlıkları ve özetleri bağımsız olarak taradı. Daha sonra, araştırmacılar (GD ve HG), son uygunluğu belirlemek için makalelerin tam metinlerini değerlendirdi. Anlaşmazlıklar, inceleme dışı bir araştırmacı (RK) ile görüşülerek çözüldü. Çalışma ayrıca PROSPERO'ya (CRD42023445460) kaydedildi. Nihai inceleme 30 makale ile gerçekleştirildi (Şekil 1).

Hidrojenle zenginleştirilmiş su üzerine belgelenmiş ilk insan çalışmalarından biri 2008 yılında gerçekleştirildi. Yüksek basınç altında hidrojen gazını suda çözerek deneysel bir içecek üretildi. Bu, tip 2 diyabet veya bozulmuş glukoz intoleransı olan hastalar için kullanıldı. Hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz (damar sertliği) gibi yaygın tıbbi rahatsızlıklar oksidatif stresle ilişkilidir. Örneklem büyüklüğü küçük olmasına rağmen, hidrojenle zenginleştirilmiş su içmek tip 2 diyabetin önlenmesinde bazı faydalara sahipti [5]. Hidrojenle zenginleştirilmiş su ağızdan tüketilebilir, bunun üretimi için hidrojen üreten tabletler, infüzyon makineleri, su jeneratörleri ve iyonlaştırıcılar dahil olmak üzere birçok yol mevcuttur. Hidrojenin solunarak etkili bir şekilde verilmesi zor olabilir. Moleküler hidrojeni vermek için hidrojenle zenginleştirilmiş suyun kullanılmasının bir avantajı, kolayca uygulanabilmesi ve taşınabilir olmasıdır [6]. Faydalı etkiler düşük konsantrasyonlarda bile görülebilir [6].



Şekil 1. Materyal ve yöntemler. Veritabanları aracılığıyla çalışmaların tanımlanması. 590 makale içeren PubMed araması. Tekrarlanan makaleler ve hayvan çalışmaları kaldırıldı. İlgili olmayan başlıklı tüm makaleler Şekil 1. Gereç ve yöntemler. Veritabanları aracılığıyla çalışmaların tanımlanması. 590 makale içeren PubMed araması. Tekrarlanan makaleler ve hayvan çalışmaları kaldırıldı. Konuyla ilgili olmayan başlıklara sahip tüm makaleler de kaldırıldı. Özetlerin iki kör araştırmacı tarafından yakından incelenmesinden sonra 25 makale son inceleme için saklandı

Bulgularımızın özetini aşağıdaki alt başlıklara ayırdık (Şekil 2).



Şekil 2. Hidrojen açısından zengin suyun faydalarının özeti.

2.1. Hidrojenle Zenginleştirilmiş Suyun Fiziksel Aktiviteye Sağlık Faydaları

Fiziksel aktivite, çeşitli zihinsel, duygusal ve fiziksel faydalar sağlayarak birçok nedenden dolayı faydalıdır [7]. Fiziksel aktivitenin ruh sağlığı üzerindeki etkilerini görmek için çalışmalar da yapılmıştır [7]. Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun bazı savunucuları, bunun fiziksel egzersizle birlikte performans ve iyileşme sürecini hızlandırmak gibi birçok sağlık yararı sağlayabileceğine inanmaktadır [8]. Veriler hala sınırlı ve kesin olmasa da aşağıda tartışıldığı gibi çalışmalar cesaret verici sonuçlar göstermiştir.

Fiziksel egzersiz, doku hasarına ve yorgunluğa neden olabilecek reaktif oksijen türlerinde artışa neden olabilir. Çoğu egzersiz türünde, bir süre sonra yorgunluk ve bitkinlik hissi oluşur. Araştırmalar, egzersizden önce hidrojenle zenginleştirilmiş su içmenin yorgunluğun etkilerini azaltabileceğini ve dayanıklılık oluşturabileceğini göstermiştir [8]. Bisikletçiler üzerinde yapılan bir çalışma, 7 günlük nano-kabarcıklı hidrojenle zenginleştirilmiş su tüketiminin, eğitimli bisikletçilerin anaerobik performansını eğitimsiz bisikletçilere kıyasla geliştirdiğini göstermiştir [9]. Egzersizle birlikte kaslarda laktik asit birikimi olur. Egzersiz öncesi uygulanan hidrojenle zenginleştirilmiş su, daha yüksek yoğunlukta kan laktik asit seviyelerinde düşüş ve solunum etkinliğinde iyileşme göstermiştir [10]. Egzersiz öncesi **hidrojenle zenginleştirilmiş su** da ilgi görmeye başlamıştır. Diğer çalışmalarda, egzersiz öncesi hidrojenle zenginleştirilmiş su takviyesinin, yorgunluğu azalttığı ve tekrarlanan sprintlerin sonraki aşamalarında dayanıklılığı artırdığı gösterilmiştir [11].

Bütün çalışmalar cesaret verici sonuçlar göstermiyor.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz tasarım (crossover design) bir çalışma olan Botek ve ark. [12], yorgunluk üzerinde net olmayan etkiler göstermiştir. Çalışmaya katılanlar plasebo veya hidrojenle zenginleştirilmiş su gruplarına yerleştirildi. İlginç bir şekilde, hidrojenle zenginleştirilmiş suyun yarış süresi üzerinde belirsiz bir etkisi olmuştur ve kalp atış hızı üzerinde minimum etkisi görülmüştür. Dayanıklılık performansı, yarış öncesi 1680 mL hidrojenle zenginleştirilmiş su ile hidrasyon uygulanan en yavaş koşucularda %1,3 iyileşmiştir. Ancak en hızlı koşuculara etkisi belirsizdi, çünkü performansta % 0,8 oranında bozulma olmuştur. Ayrıca, en yavaş koşucularda yarış sırasındaki kalp hızında %3,8'lik bir iyileşme ve performansta artış gözlemlenmiştir; bununla birlikte, en hızlı koşucularda bu değişim belirsizdi (% 0,1). Koşu yeteneğine bağlı olarak, hidrojenle zenginleştirilmiş suyun performansa etkisi kişiden kişiye değişebilir [12].

Sporcuların yaşamında antrenman ve yarışmalar önemli yer tutar.

Oksidatif stres, enflamasyonun gelişiminde önemli bir role sahiptir [3]. Çin'in Suzhou kentinden genç kadın futbolcular üzerinde, 2 aylık tedavi grubunda hidrojenle zenginleştirilmiş su tüketimiyle yapılan bir araştırma sonucunda, serum malondialdehit, interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör-α (TNF-α) seviyelerinde

değişiklikler görülürken; serum süperoksit dismutaz ve toplam antioksidan kapasite seviyelerinde artış gözlemlenmiştir [13]. 8 hafta sonra, serum malondialdehit seviyeleri, hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunda 13.80 ± 3.33 μM'den 12.69 ± 1.94 μM'ye ve kontrol grubunda 16.67 ± 4.19 μM'den 15.79 ± 3.07 μM'ye düşmüştür ($p = 0.000$). Aynı dönemde, interlökin-1 seviyeleri, hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunda 29.32 ± 7.09 μM'den 34.47 ± 6.22 μM'ye ve kontrol grubunda 32.56 ± 7.61 μM'den 42.94 ± 6.24 μM'ye yükselmiştir ($p = 0.002$) [13]. Interlökin-6 seviyeleri, 8 hafta sonra, hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunda 8.74 ± 2.57 ng/L'den 12.37 ± 3.2 ng/L'ye ve diğer grupta 10.53 ± 1.62 ng/L'den 24.88 ± 6.11 ng/L'ye yükselmiştir ($p = 0.000$). Serum TNF-α seviyeleri, hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunda 49.46 ± 11.59 μM'den 107.00 ± 13.89 μM'ye ve diğer grupta 60.57 ± 10.09 μM'den 132.24 ± 10.46 μM'ye yükselmiştir ($p = 0.000$). Süperoksit dismutaz için seviyeler, hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunda 14.07 ± 1.91 U/mL'den 13.69 ± 2.10 U/mL'ye, kontrol grubunda ise 13.14 ± 2.18 U/mL'den 13.01 ± 1.08 U/mL'ye düşmüştür ($p = 0.027$) [13].

Çalışmalar, hidrojenin hücre üzerinde antioksidan, anti-apoptotik (hücre ölümü önleyici), sitoprotektif (hücre koruyucu) ve anti-enflamatuar etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Hidrojenle zenginleştirilmiş su, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılma potansiyeline sahiptir [14].

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, sporcularda egzersize bağlı asidozu, enerji seviyelerini iyileştirebilir ve kas performansını artırabilir [15].

2.2. Hidrojenle Zenginleştirilmiş Suyun Oksidatif Stres Üzerindeki Etkisi

Oksidatif stresin; yaşam tarzıyla ilişkili hastalıkların, yaşlanma sürecinin ve hatta kanserin ortak bir nedeni olduğu bilinmektedir [4]. Nefes alıp oksijen tüketirken vücudumuzda reaktif oksijen türleri oluşur [4]. Hidrojen, oksidatif strese karşı etkilidir ve ayrıca anti-enflamatuar [4] ve anti-alerji [4] faydalarıyla bilinir. Hidrojen, biyolojik moleküller ve hidroksil radikalleri arasında meydana gelen oksidatif hasarı azaltır [1]. Oksitlenmiş makromoleküllerdeki bu azalmayla, hücresel ve mitokondriyal hasarlarda bir düşüş söz konusudur [1]. Diğer bir avantajı ise, daha yüksek konsantrasyonlarda bile hidrojenin sitotoksisiteye (hücre toksisitesi) sahip olmamasıdır [4]. Ayrıca, karışık derin dalış gazında, yüksek konsantrasyonlarda hidrojen gazı, arteriyel gaz trombilerini önlemek ve dekompresyon hastalığını önlemek için solunum yoluyla uygulanmaktadır [4].

2.3. Hidrojenle Zenginleştirilmiş Suyun Kardiyovasküler Sağlık Üzerindeki Etkisi

Moleküler hidrojenin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkileri ilgi çekicidir. Moleküler hidrojen, sinyal iletimini ve gen ekspresyonunu kontrol eder; pro-enflamatuar sitokinleri baskılar ve reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltır. Ayrıca nükleer faktör eritroid 2'ye bağlı faktör 2 (Nrf2) antioksidan transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna yol açar. Hidrojen antioksidan, anti-enflamatuar ve anti-apoptotik (hücre ölümü önleyici) etkilere sahip olsa da, kesin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hidrojenin hafif "hormesis benzeri" (vücudun zararlı uyaranlara tepkisini düzenleyen savunma sistemi) etkilerinin bu faydalardan sorumlu olabileceğini düşündüren veriler vardır, ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır [1].

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, hiperlipidemi yönetiminde yardımcı olabilir [16]. 10 hafta boyunca hidrojenle zenginleştirilmiş su alan yirmi hastada (10 sigara içen ve 10 içmeyen) toplam kolesterol seviyelerinde, 6,42 mM'den 5,47 mM'ye bir düşüş görülmüştür ($p < 0,01$), LDL seviyeleri ise yalnızca 3,96 mM'den 3,24 mM'ye düşmüştür ($p < 0,05$). Faydalı etkilerin sigara içenlerde, içmeyenlere göre daha iyi olması dikkat çekicidir. Ek olarak, HDL-C seviyeleri üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Serum trigliserid seviyeleri, sigara içenlerde hidrojenle zenginleştirilmiş su tedavisi ile 2,93 mM'den 2,3 mM'ye düşmüş, ancak sigara içmeyenlerde bu seviyeler 1,49 mM'den 1,67 mM'ye yükselmiştir [16].

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, potansiyel olarak LDL-C ve apoB seviyelerini düşürürken HDL işlevini de iyileştirebilir. Metabolik sendromun önlenmesinde de rol oynabilir [16]. Başka bir çalışmada [17], 8 haftalık bir çalışma için 20 denek seçilmiştir. Potansiyel metabolik sendromlu hastalara hidrojenle zenginleştirilmiş su (1,5–2 L) verilmiştir. Antioksidan süperoksit dismutazda (SOD) %39'luk bir artış ($p < 0,05$) ve idrarda Tiyo barbitürik asitte (TBARS) %43'lük bir azalma ($p < 0,05$) görülmüştür. Ayrıca, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol de %8 artmıştır. Açlık glukoz seviyeleri değişmemiştir [17]. Metabolik sendromlu 60 bireyde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma cesaret verici sonuçlar vermiştir. Klinik temel veriler, 1 haftalık bir gözlem

döneminden sonra elde edilmiştir. Ardından, denekler yüksek konsantrasyonlu hidrojenle zenginleştirilmiş su (>günde 5,5 milimol H_2) ve plasebo grubuna randomize edilmiştir. Yüksek konsantrasyonlu hidrojenle zenginleştirilmiş su kullanımının kan şekerini ve kolesterol seviyelerini düşürdüğü, serum hemoglobin A1c'yi iyileştirdiği ve ayrıca enflamatuar biyo belirteçleri iyileştirdiği gösterilmiştir ($p < 0,05$). İlginç bir şekilde, bel-kalça oranında ve vücut kitle indeksinde de bir iyileşmeye yol açmıştır [18].

Dahası, kararsız angina (stabil olmayan angina pektoris) hastalarında, hidrojenle zenginleştirilmiş suyun geleneksel ilaçlarla birlikte tüketilmesinin, bu durumla ilişkili semptomları hafiflettiği gösterilmiştir (%60'a karşı %90, $\chi 2 = 4.800$, $p < 0.05$) [19]. Hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunun kontrol grubuna kıyasla daha düşük toplam kolesterol (%35'e karşı %15), apoB (%40'a karşı %15) ve LDL-C (%40'a karşı %20) seviyelerine sahip olduğu kaydedilmiştir [18]. Hidrojenle zenginleştirilmiş su ayrıca, kardiyovasküler sağlığı iyileştirmek için atardamarların endotel işlevini geliştirebilir [20]. Vasküler endotel fonksiyonu ve kardiyovasküler hastalık değerlendirilirken periferik arteriyel tonometri (PAT) kullanan reaktif hiperemi indeksi (RHI) kullanışlıdır. 2 haftalık hidrojenle zenginleştirilmiş su tüketiminden sonra RHI %25,4 ($p < 0,05$) oranında iyileşmiştir [20].

2.4. COVID-19 ve Hidrojenle Zenginleştirilmiş Su

COVID-19 pandemisi, son birkaç yılda hayatlarımızı önemli ölçüde etkiledi [21]. Bugün küresel olarak bir sağlık acil durumu olmasa da, son birkaç yılda ortaya çıkan yeni varyantlar nedeniyle yine de uyanık olmak önemlidir [21]. Hidrojen inhalasyonunun anti-enflamatuar, antioksidan ve anti-apoptotik etkilere sahip olması nedeniyle, COVID-19'un yönetiminde yardımcı olabileceği düşünülmektedir [22]. Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun antioksidan ve biyolojik etkileri, hidrojen vücuttan atıldıktan sonra bile görülmektedir [22]. Moleküler hidrojen tedavilerinin de COVID-19 enfeksiyonunun tehlikeli sonuçlarını gidermede etkili olduğu görülmüştür. Hidrojen uygulamasının, hafif ila orta derecede hastalığı olan hastalarda sitokin kaskatını inhibe ettiği vedinhale edilen hava direncini azalttığı gözlemlenmiştir [23]. Hidrojen son birkaç yılda potansiyel göstermiş olsa da, henüz yararlı olup olmadığına ilişkin kesin sonuca varmak için erkendir.

2.5. Hidrojenle Zenginleştirilmiş Su ve Diyaliz

İlerledikçe, hidrojenle zenginleştirilmiş su çeşitli hastalıklar ve rahatsızlıklar üzerinde etki göstermeye başlamıştır. Oksidatif stres, kronik böbrek hastalığının patolojisinde önemli bir rol oynar [24]. Kronik diyaliz hastalarında yapılan bir çalışma, elektrolize hidrojenle zenginleştirilmiş su (EHW) alımının kan üre nitrojenini (BUN) ve böbrek fonksiyonunu iyileştirebileceğini göstermiştir. Aynı zamanda, kronik diyaliz hastalarında hemodiyaliz seansları sırasında oksidatif stresi azaltabilir [24]. Hemodiyaliz (HD) hastalarında yorgunluk genellikle oksidatif strese bağlanır. Hemodiyaliz solüsyonlarının elektrolize hidrojenle zenginleştirilmiş suyla hazırlanmasının otonom fonksiyonu ve yorgunluğu etkileyip etkilemeyeceğini görmek için bir çalışma yapılmıştır. Elektrolize hidrojenle zenginleştirilmiş su içeren HD solüsyonlarının kullanımı, hastalarda hem HD yapılan günlerde hem de HD yapılmayan günlerde yorgunluğu azaltmıştır [25]. Alkali-elektrolize-indirgenmiş su (ERW) yıllardır kullanılmaktadır. Oksidasyon azaltma potansiyelinden ve ERW'nin terapötik etkilerinden başlıca sorumlu etkenin H_2 olduğu kanıtlanmıştır [26].

2.6. Hidrojenle Zenginleştirilmiş Suyun Kanser Üzerine Etkisi

Tıp bilimi ilerledikçe, moleküler hidrojen onkoloji alanına girmeye başlamıştır. Kolorektal (kalın bağırsak) kanseri, kansere bağlı ölümlerin yaygın bir nedenidir ve tümörlerin çıkartılması hala tedavinin temel dayanağıdır [27]. Bir çalışmada hidrojenle zenginleştirilmiş suyun kanser karşıtı özellikler gösterdiği görülmüştür [27]. Antioksidan özellikleri ve oksidatif stresi azaltma yeteneği ile gelecekte potansiyel bir dönüm noktası olabilir. Hidrojenle zenginleştirilmiş su ve 5-florourasil (5-FU) kombinasyonu, tümörün boyutunda, fibroziste ve kolajen içeriğinde iyileşme göstermiştir [27]. Diğer sistematik bir inceleme, moleküler hidrojenin kanser tedavisinde yardımcı terapi olarak etkisini görmekti. Toplam 677 makale incelenmiş ve 27 makale nihai inceleme için seçilmiştir. Hidrojenin tedavide, genel prognozada, yaşam kalitesinde ve tümör boyutunun küçülmesinde potansiyelinin olduğu kaydedilmiştir [28].

2.7. Hidrojenle Zenginleştirilmiş Suyun Ruh Sağlığı Üzerindeki Faydaları

Ruh sağlığı, günümüz dünyasının göz ardı edilemeyecek başka bir yönüdür. COVID-19 pandemisinden uzaklaşırken, ruhsal sağlık üzerindeki etkisini anlamak önemlidir. Birçok ülkede genel popülasyonda daha yüksek depresyon, anksiyete ve stres oranları görülmüştür [29]. Bir çalışmada, 4 hafta boyunca hidrojenle zenginleştirilmiş su içen deneklerin ruh hali, anksiyete ve duygudurumunda iyileşme gösterdiği görülmüştür [30]. Başka bir ilginç çalışma da panik bozukluğu olan kadınlar üzerinde yapılmıştır [31]. Kontrol grubu psikolojik tedavi ve plaseboya başlatılırken, tedavi grubu psikolojik tedavi ve 3 ay boyunca günlük 1500 mL hidrojenle zenginleştirilmiş su ile takip ve tedaviye konulmuştur. Sonuçlar kontrol ve tedavi grupları arasında önemli fark göstermedi; ancak, tedavi grubunun kontrol grubuna kıyasla pro-enflamatuar sitokinlerde (IL-6, IL-1β, IL-12 ve TNF-α) önemli düşüş gösterdiğinin belirtilmesi gerekir. Tedavi grubunda, hidrojenle zenginleştirilmiş su ile tedavi sonrası IL-1β seviyeleri 94,1'den 65,5'e, IL-12 75,75'ten 54,5'e, IL-6 72,3'ten 51,67'ye ve TNF-α 74,5'ten 49,25'e düşmüştür (tüm veriler $p < 0,05$ ile). Bu, fiziksel sağlık ve vücut ağrısında iyileşmeye yol açmış olabilir [31].

2.8. Hidrojenle Zenginleştirilmiş Suyun Karaciğer Fonksiyonu Üzerindeki Faydaları

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, oksidatif stresi azaltma yeteneğine sahip olduğu için, kronik hepatit B hastaları üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Hepatit B, küresel bir halk sağlığı sorunudur ve hayatı tehdit edici olabilir. Deneklere günde iki kez 1200-1800 mL hidrojenle zenginleştirilmiş su verildi. Bu uygulama karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdi ve HBV DNA'sını azalttı [32]. Ayrıca kronik hepatit B hastalarında oksidatif stresi de azalttı [32].

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), nüfusun %25'ini etkilemektedir. Karaciğer işlev bozukluğu, enflamasyon, oksidatif stres ve anormal hücresel sinyalleşmeden kaynaklanabilir. Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun bu hastalar için faydalı etkileri olabileceği gösterilmiştir [33]. NAFLD'li 30 hastaya 8 hafta boyunca randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hidrojenle zenginleştirilmiş su verildi. Tedavi grubunda vücut kitle indeksi ve kilo (yaklaşık 1 kg) azaldı [33]. NAFLD tedavisi hala tam olarak bulunamadığından, hidrojenle zenginleştirilmiş suyun bu hastalık üzerindeki faydalarını değerlendirmek için birkaç çalışma yapılmıştır. Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun karaciğerdeki yağ birikimini azalttığı ve hafif ila orta dereceli NAFLD için yardımcı tedavi olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir [34].

2.9. Hidrojenle Zenginleştirilmiş Suyun Yaşlanma Süreci Üzerindeki Etkisi

Yaş; birçok kardiyovasküler hastalık, nörodejeneratif bozukluk ve hatta kanser için önemli bir risk faktörüdür [35]. Son yıllarda popülerleşen hidrojenle zenginleştirilmiş suyun etkilerini değerlendirmek için 70 yaş üstü erkek ve kadınlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hidrojenle zenginleştirilmiş suyun yaşlanma üzerindeki etkileri incelenmiştir. 6 ay boyunca hidrojenle zenginleştirilmiş su içmenin zararsız olduğu ve ağrı, beyindeki metabolik süreçler, alt ekstremitelerde kuvvet gibi yaşlanmayla ilişkili birçok faktör üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur [35].

Başka bir çalışma, hidrojenin damar endotel hücreleri üzerinde (Nrf2) yolu aracılığıyla yaşlanma karşıtı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, hidrojenin uzun ömürlülüğü artırma potansiyeli vardır. Geçici hidrojen maruziyetinden sonra bile bu etki görülebilir [36].

3. Sonuçlar ve Tartışma

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, potansiyel sağlık yararları nedeniyle son birkaç yılda dünya çapında ilgi görmüştür. Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun egzersiz kapasitesi ve fiziksel dayanıklılık üzerindeki etkisi, özellikle fiziksel aktiviteye düşkün kişiler için ilgi çekicidir. Ayrıca, kardiyovasküler fonksiyon üzerindeki potansiyel olumlu etki, kalp hastalığı riskini azaltabilir. Bunun yanında, hidrojenle zenginleştirilmiş suyun ruh sağlığı üzerindeki olası etkisi ilgi çekicidir ve ilk sonuçlar cesaret vericidir. Ayrıca onkoloji alanında da antikanser özellikleri üzerindeki etkisi gelecek vaat etmektedir. Karaciğer fonksiyonu, yaşlanma karşıtı etkileri ve oksidatif stresi olumlu yönde etkileme potansiyeli göz önüne alındığında, hidrojenle zenginleştirilmiş su devam eden araştırmaların ve artan ilginin bir konusudur.

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, antioksidan, anti-enflamatuar ve anti-apoptotik (hücre ölümü önleyici) özellikleri dahil olmak üzere çeşitli potansiyel avantajlar sunar. Ayrıca oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olabilir. Bazı çalışmalar fiziksel dayanıklılığı, bilişsel işlevi ve genel refahı iyileştirebileceğini göstermiştir. Üstelik, hidrojenle zenginleştirilmiş su, minimum yan etkiyle veya hiç yan etki oluşturmadan çoğunlukla güvenli kabul edilir. Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun faydalarına olan ilgi artıyor ve tıbbi tedavilerde de potansiyel uygulamalara sahip olabilir.

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, karaciğerdeki toksinlerin safra yoluyla atılmasını kolaylaştırabilir ve Mrp2 ve p-glikoprotein dışa akış pompalarını artırarak dışkılanmalarını hızlandırabilir. Bir çalışmada [37], hidrojenle zenginleştirilmiş su ve kontrol suyu grupları arasında kalsiyum, magnezyum ve sülfat konsantrasyonlarında küçük bir değişiklik dışında plazma mineral iyonları üzerinde bir etki görülmemiştir. İlginç bir şekilde, hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunun, normal su grubuna göre daha yüksek su alımı vardı (hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunda 81,8 ± 5,1 mL/gün, kontrol grubunda ise 73,9 ± 5,0 mL/gün, $p < 0,05$). Bu, hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunun daha lezzetli olmasından kaynaklanmış olabilir. Magnezyum alımının insanlarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [37]. Aynı çalışmada [37], hidrojenle zenginleştirilmiş suyun, kontrol grubuna göre daha yüksek magnezyum konsantrasyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir (hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunda 22,8 ppm, kontrol grubunda 10,2 ppm). Ayrıca magnezyumun, glukoneogenez (şeker sentezi) yolunu engelleyerek sıçan karaciğerinde kan şekeri seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu, hidrojenle zenginleştirilmiş su grubunda kontrol grubuna kıyasla plazma glukoz seviyelerinde %7,7 ($p <0,05$) bir düşüşe yol açmış olabilir [37].

Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun; protein tozu, bitkisel takviyeler, kolajen ve vitaminler gibi diğer sağlık takviyeleriyle karşılaştırılması, bunların farklı amaçlara hizmet etmesi ve sağlık ile iyi oluş halini farklı şekillerde etkilemesi nedeniyle zorlayıcı ancak önemlidir.

Son birkaç on yılda, protein tozu, fitness hedeflerini desteklemek isteyen fiziksel aktiviteyle ilgilenen bireyler arasında popüler hale gelmiştir. Protein tozlarının fiziksel dayanıklılık ve zindelik üzerindeki etkisini değerlendirmek için çalışmalar yapılmıştır. Kronik dayanıklılık antrenmanı yapan sağlıklı bireylerde, protein takviyelerinin aerobik kapasiteyi daha da artırdığı, zamana karşı deneme performansını iyileştirdiği ve yağsız kas kütlesi kazancına yol açtığı gösterilmiştir [38]. Başka bir çalışma, dayanıklılık egzersizi yapan bireylerde protein takviyeleri ve karbonhidrat stratejilerinin kas hasarını azaltabileceğini ancak dayanıklılık kapasitesini iyileştirmediğini göstermiştir [39]. Uzun süreli yüksek protein alımı, böbrek hastalıkları riskinin artması, kalsiyum metabolizması bozuklukları, koroner arter hastalığının ilerlemesi ve hatta kanser gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir [40]. Özellikle fiziksel aktivite yapan kişiler için protein tozu ve hidrojenle zenginleştirilmiş su stratejilerini karşılaştıran çok fazla veri bulunmamaktadır.

89 kişi üzerinde, kolesterol seviyeleri üzerindeki protein tozu etkisini (12 haftalık tüketim için peynir altı suyu veya kazein proteini) görmek için ayrı bir çalışma yapılmıştır [41]. Bu, peynir altı suyu protein grubunda toplam kolesterol seviyelerinde, başlangıç değerine kıyasla %7'lik bir azalmaya ve peynir altı suyu protein grubunda kazein grubuna kıyasla %9'luk bir azalmaya neden olmuştur. Ayrıca peynir altı suyu grubunda LDL seviyeleri, başlangıç değerine kıyasla %7 azalmıştır.

Protein tozu ve hidrojenle zenginleştirilmiş su, fitness hedeflerini desteklemek için bir diyet rejiminin parçası olabilir. Hidrojenle zenginleştirilmiş su, potansiyel antioksidan ve anti-enflamatuar etkiler sağlarken [15], protein takviyesi yalın kas kütlesi kazanımı ve artan aerobik kapasite için kullanılır. Tıp bilimi gelişmeye devam ettikçe, bu iki stratejinin sinerjik olarak veya belirli senaryolarda nasıl kullanılabileceğini daha iyi anlayabiliriz.

Bitkisel takviyeler, dünyanın farklı yerlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. COVID-19 hastaları üzerinde bitkisel takviyelerin etkilerini değerlendirmek için birkaç çalışma yapılmıştır. Çinko sülfat, koku alma bozukluğunun süresini azaltabilir. Bununla birlikte, bir araya getirilen çalışmaların düşük kalitesi göz önüne alındığında, gelecekte daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır [42]. Ayrıca ruh hali bozukluklarının tedavisinde bitkisel takviyelerin kullanımı konusunda bir tartışma olmuştur. Bunlardan birkaçı depresyonun yönetiminde etkilidir, örneğin: Catha edulis, Tinospora cordifolia, Curcuma longa, Rhodio la rosea, Crocus sativus vb. [43]. Anksiyete tedavisinde Passiflora spp. (çarkıfelek) ve Piper methysticum (Kava) kullanımını destekleyen kanıtlar vardır. Şizofreni tedavisinde ise Ginkgo biloba (ginkgo) yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır [44]. Ginkgo biloba'nın özel bir özü

olan EGb 761, bilişsel bozukluğu olan yaşlı bireylerde ruh halini dengeler ve bilişsel işlevi iyileştirir [45]. Bu çalışmada, yaygın anksiyete bozukluğu veya endişeli ruh hali olan uyum bozukluğu olan 176 hasta, 4 hafta boyunca üç gruptan birine randomize edildi: 480 mg EGb 761, 240 mg EGb 761 veya plasebo. Birincil sonuç ölçüsü olarak Hamilton anksiyete derecelendirme ölçeği (HAMA) kullanıldı. Yüksek doz EGb 761 grubunda HAMA skoru -14,3, düşük doz EGb761 grubunda -12,1 ve plasebo grubunda -7,8 azaldı (yüksek doz grubunda p = 0,0003 ve düşük doz grubunda p = 0,01) [45].

İlerleyen zamanda, bitkisel takviyelerin etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için kaliteli araştırmalara daha fazla odaklanılması gerekiyor, çünkü bunlar halihazırda kullanılan psikotrop ilaçlar kadar iyi incelenmemiştir.

Kolajen, cilt sağlığı ve genel sağlık ile ilişkilidir. Cildin kuru ağırlığının yaklaşık %80'ini oluşturur [46]. Yaşlanma ile birlikte, kolajenin işlenmesinde rol oynayan enzimlerde azalma olur ve bu da kolajen sentezinde görevli fibroblastları azaltır [46]. Topikal ve oral kolajen cilt yaşlanmasını azaltabilir [47]. Vitaminlerin ve besinlerin yaşlanma üzerindeki etkileri de gösterilmiştir [46]. Çinko, karotenoidler, selenyum, C ve E vitaminleri ile takviye yaşlanmayı yavaşlatabilir [48].

Hidrojenle Zenginleştirilmiş Su ile Karşılaştırma

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, protein tozu, bitkisel takviyeler, kolajen ve vitaminlerin hepsinden farklı bir yaklaşım sunar. Öncelikle amacı mevcut hastalıkların tedavisinden ziyade vücudun doğal süreçlerini, antioksidan ve anti-enflamatuar özellikleriyle desteklemektir. Bu, sağlıklı bir yaşam tarzına ek olarak, çeşitli sağlık yararlarına yol açabilir. Hidrojenle zenginleştirilmiş su, diğer yaklaşımlarla birleştirildiğinde daha da etkili bir sağlık desteği sağlayabilir. Örneğin:

- **Bitkisel takviyeler:** Hidrojenle zenginleştirilmiş su, antioksidan etkisini artırarak belirli bitkisel takviyelerin emilimini ve etkisini artırabilir.
- **Kolajen:** Cildin kolajen üretimini doğal yollarla en üst düzeye çıkarmak için hidrojenle zenginleştirilmiş suyun antioksidan ve anti-enflamatuar etkileri kullanılabilir.
- **Vitaminler:** Hidrojenle zenginleştirilmiş su, serbest radikalleri nötralize ederek ve hücre sağlığını iyileştirerek vitaminlerin emilimini ve işlevini geliştirebilir.

Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun, çeşitli sağlık takviye stratejileriyle sinerjik olarak potansiyelinden tam anlamıyla yararlanmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, protein tozu, bitkisel takviyeler ve vitaminler vb., farklı besin takviyeleridir ve vücut üzerinde farklı etkilere sahiptir. Hidrojenle zenginleştirilmiş suyu protein tozu, bitkisel takviyeler, kolajen ve vitaminlerle karşılaştıran çok fazla veri bulunmamaktadır.

Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun terapötik etkisini sudaki hidrojen konsantrasyonu, hidrojenleme yöntemleri ve en iyi süre gibi birçok faktör etkiler. Bu da farklı sonuçlara yol açabilir. Hidrojen konsantrasyonu ve kalitesi çalışmalarda değişebildiğinden sonuçları karşılaştırmak zor olabilir. İncelenen birçok çalışmanın sonucu cesaret verici olsa da, bunların çoğunun hayvanlar üzerinde yapıldığı [2] ve bazılarında küçük örneklem büyüklükleri kullanıldığı [48] belirtilmelidir. Bu, araştırmanın istatistiksel gücünü ve bulguların genellenebilirliğini etkileyebilir. Gelecekte, geniş bir örneklem büyüklüğüne sahip araştırma çalışmalarına ihtiyaç duyulacaktır. Ayrıca, hidrojenle zenginleştirilmiş suyla ilgili çalışmaların öncelikle kısa vadeli faydalara odaklandığını [48] ve uzun vadeli etkileri dikkate almadığını fark ettik. Bazı çalışmalarda [16] plasebo kontrol grubu bulunmadığından sonuçların hidrojenle zenginleştirilmiş suya bağlanıp bağlanamayacağını belirlemek zordur.

Ayrıca, bazı çalışmaların hidrojenle zenginleştirilmiş su ürünleriyle ilgilenen kuruluşlar tarafından desteklenmiş olabileceğinden, yayınlarda ticari önyargılar olabileceği unutulmamalıdır. İlerlerken uygun bir çıkar çatışması analizi gereklidir. Son birkaç yılda, hidrojenin etkileri hakkında daha iyi bir anlayış oluştu. Çalışmalar, hidrojenin birincil moleküler hedefinin Fe-porfirin olduğunu gösteriyor [49]. Hidrojenin hücre içi temel hedefi, okside Fe-porfirinin hidrojenin reaktif oksijen türlerini yok etmesinden sorumlu olduğu gösterilen mitokondridir. Fe-porfirinin ayrıca düzensiz durumlarda elektron akışını düzelttiği gösterilmiştir [49]. Kuantum biyolojisi, ileriye dönük olarak moleküler hidrojenin mitokondri üzerindeki tam mekanizmasını daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir [50].

Hidrojenle zenginleştirilmiş su, aynı zamanda kardiyovasküler sağlık [1] ve yaşlanma karşıtı etkileri [35] üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilen Nrf2'nin aktivasyonuna da yol açar. Terapötik protokoller geliştirmeyi ve hidrojenle zenginleştirilmiş suyun potansiyelini klinik ortamda doğrulamayı dört gözle beklemeliyiz.

Önemli Noktalar:

- Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun farklı ürünleri ve üretim yöntemlerine bağlı olarak etkinliğinde farklılıklar olabilir, bu da sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırır.
- Birçok çalışma hayvanlar üzerinde yapılmış veya küçük insan örneklem gruplarını kullanmıştır. Bulguların insanlara genellenebilirliğini doğrulamak için daha büyük ölçekli insan araştırmalarına ihtiyaç vardır.
- Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun uzun vadeli etkilerine ilişkin araştırmalar kısıtlıdır.
- Bazı çalışmalarda olası ticari önyargı kaynakları, çıkar çatışmalarına dair yeterli analiz eksikliği olabilir.
- İleriye dönük olarak, hidrojenin etki gösterdiği mekanizmaları daha iyi anlamak için kuantum biyolojisi araştırmalarına ihtiyaç vardır.

4. Sonuçlar

Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun, fiziksel dayanıklılık, egzersiz kapasitesi, kardiyovasküler hastalık, karaciğer fonksiyonu, COVID-19, ruh sağlığı, yaşlanma karşıtı araştırmalar ve oksidatif stres dahil olmak üzere çeşitli alanlardaki olası sağlık yararları doğrultusunda artan ilgi ve sürekli çalışmalar yapılmaktadır. Bu potansiyel etkiler bilim ve tıp çevrelerinde tartışmalara yol açmıştır. Hidrojenle zenginleştirilmiş suyun faydalarını anlamada büyük bir potansiyel olsa da, mevcut sınırlamaları aşmamız gerekmektedir. Faydaları doğrulamak için insanlarda, büyük örneklem boyutları ve uzun süreli çalışmalarla iyi tasarlanmış araştırmalara ihtiyacımız var.

Yazar Katkıları:

- **G.D.**— Haberleşme yazarı, kavramsallaştırma, literatür taraması, orijinal taslak.
- **V.B.** — Görselleştirme, yazma, gözden geçirme ve düzenleme, biçimsel analiz.
- **H.G.** — Çalışma tasarımı, biçimsel analiz, araştırma.
- **P.S.** — Biçimsel analiz, kaynaklar.
- **R.K.V.** — Literatür taraması, doğrulama, görselleştirme, kaynaklar, metodoloji.
- **R.M.** — Kaynaklar, metodoloji.
- **B.S.** — Yazma, gözden geçirme.
- **E.W.** — Yazma, gözden geçirme ve düzenleme, süpervizyon.

Tüm yazarlar makalenin yayınlanmış halini okumuş ve onaylamıştır.

Finansman: Bu araştırma hiçbir dış finansman almamıştır.

Kurumsal İnceleme Kurulu Beyanı: Uygulanamaz.

Bilgilendirilmiş Onay Beyanı: Uygulanamaz.

Veri Erişilebilirlik Bildirimi: Yeni veri oluşturulmadı.

Çıkar Çatışmaları: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar:

1. LeBaron, T.W.; Kura, B.; Kalocayova, B.; Tribulova, N.; Slezak, J. A New Approach for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. Molecular Hydrogen Significantly Reduces the Effects of Oxidative Stress. *Molecules* **2019**, *24*, 2076. [CrossRef] [PubMed]
2. Nishimaki, K.; Asada, T.; Ohsawa, I.; Nakajima, E.; Ikejima, C.; Yokota, T.; Kamimura, N.; Ohta, S. Effects of Molecular Hydrogen Assessed by an Animal Model and a Randomized Clinical Study on Mild Cognitive Impairment. *Curr. Alzheimer Res.* **2018**, *15*, 482–492. [CrossRef] [PubMed]
3. Sim, M.; Kim, C.S.; Shon, W.J.; Lee, Y.K.; Choi, E.Y.; Shin, D.M. Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults: A randomized, double-blind, controlled trial. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 12130. [CrossRef] [PubMed]
4. Ohta, S. Recent progress toward hydrogen medicine: Potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. *Curr. Pharm. Des.* **2011**, *17*, 2241–2252. [CrossRef] [PubMed]
5. Kajiyama, S.; Hasegawa, G.; Asano, M.; Hosoda, H.; Fukui, M.; Nakamura, N.; Kitawaki, J.; Imai, S.; Nakano, K.; Ohta, M.; et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr. Res.* **2008**, *28*, 137–143. [CrossRef] [PubMed]
6. Ge, L.; Yang, M.; Yang, N.N.; Yin, X.X.; Song, W.G. Molecular hydrogen: A preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget* **2017**, *8*, 102653–102673. [CrossRef]
7. Mahindru, A.; Patil, P.; Agrawal, V. Role of Physical Activity on Mental Health and Well-Being: A Review. *Cureus* **2023**, *15*, e33475. [CrossRef]
8. Mikami, T.; Tano, K.; Lee, H.; Lee, H.; Park, J.; Ohta, F.; LeBaron, T.W.; Ohta, S. Drinking hydrogen water enhances endurance and relieves psychometric fatigue: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (1). *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2019**, *97*, 857–862. [CrossRef]
9. Timón, R.; Olcina, G.; González-Custodio, A.; Camacho-Cardenosa, M.; Camacho-Cardenosa, A.; Martínez Guardado, I. Effects of7-day intake of hydrogen-rich water on physical performance of trained and untrained subjects. *Biol. Sport* **2021**, *38*, 269–275.[CrossRef]
10. Botek, M.; Krejč í, J.; McKune, A.J.; Sládeč ková, B.; Naumovski, N. Hydrogen Rich Water Improved Ventilatory, Perceptual and Lactate Responses to Exercise. *Int. J. Sports Med.* **2019**, *40*, 879–885. [CrossRef]
11. Botek, M.; Khanna, D.; Krejč í, J.; Valenta, M.; McKune, A.; Sládeč ková, B.; Klimešová, I. Molecular Hydrogen Mitigates Performance Decrement during Repeated Sprints in Professional Soccer Players. *Nutrients* **2022**, *14*, 508. [CrossRef] [PubMed]

12. Botek, M.; Krejčí, J.; McKune, A.J.; Sládečková, B. Hydrogen-Rich Water Supplementation and Up-Hill Running Performance: Effect of Athlete Performance Level. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* **2020**, *15*, 1193–1196. [CrossRef] [PubMed]
13. Sha, J.B.; Zhang, S.S.; Lu, Y.M.; Gong, W.J.; Jiang, X.P.; Wang, J.J.; Qiao, T.L.; Zhang, H.H.; Zhao, M.Q.; Wang, D.P.; et al. Effects of the long-term consumption of hydrogen-rich water on the antioxidant activity and the gut flora in female juvenile soccer players from Suzhou, China. *Med. Gas Res.* **2018**, *8*, 135–143. [CrossRef] [PubMed]
14. Dixon, B.J.; Tang, J.; Zhang, J.H. The evolution of molecular hydrogen: A noteworthy potential therapy with clinical significance. *Med. Gas Res.* **2013**, *3*, 10. [CrossRef] [PubMed]
15. Ostojic, S.M. Molecular hydrogen in sports medicine: New therapeutic perspectives. *Int. J. Sports Med.* **2015**, *36*, 273–279. [CrossRef]
16. Song, G.; Li, M.; Sang, H.; Zhang, L.; Li, X.; Yao, S.; Yu, Y.; Zong, C.; Xue, Y.; Qin, S. Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome. *J. Lipid Res.* **2013**, *54*, 1884–1893. [CrossRef]
17. Nakao, A.; Toyoda, Y.; Sharma, P.; Evans, M.; Guthrie, N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2010**, *46*, 140–149. [CrossRef]
18. LeBaron, T.W.; Singh, R.B.; Fatima, G.; Kartikey, K.; Sharma, J.P.; Ostojic, S.M.; Gvozdjakova, A.; Kura, B.; Noda, M.; Mojto, V.; et al.The Effects of 24-Week, High-Concentration Hydrogen-Rich Water on Body Composition, Blood Lipid Profiles and Inflammation Biomarkers in Men and Women with Metabolic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **2020**, *13*, 889–896. [CrossRef]
19. Si, Y.; Tian, H.; Dong, B.; Zhang, Y.; Wen, Y.; Jia, X.; Li, Y.; Zhang, A.; Qin, S. Effects of hydrogen as adjuvant treatment for unstable angina. *Exp. Biol. Med.* **2021**, *246*, 1981–1989. [CrossRef]
20. Ishibashi, T.; Kawamoto, K.; Matsuno, K.; Ishihara, G.; Baba, T.; Komori, N. Peripheral endothelial function can be improved by daily consumption of water containing over 7 ppm of dissolved hydrogen: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0233484. [CrossRef]
21. Naik, R.; Avula, S.; Palleti, S.K.; Gummadi, J.; Ramachandran, R.; Chandramohan, D.; Dhillon, G.; Gill, A.S.; Paiwal, K.; Shaik, B.;et al. From Emergence to Endemicity: A Comprehensive Review of COVID-19. *Cureus* **2023**, *15*, e48046. [CrossRef] [PubMed]
22. Tian, Y.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Chen, Y.; Fan, W.; Zhou, J.; Qiao, J.; Wei, Y. Hydrogen, a Novel Therapeutic Molecule, Regulates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis. *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 789507. [CrossRef] [PubMed]
23. Perveen, I.; Bukhari, B.; Najeeb, M.; Nazir, S.; Faridi, T.A.; Farooq, M.; Ahmad, Q.-U.; Abusalah, M.A.H.A.; Aljaraedah, T.Y.; Alraei, W.Y.; et al. Hydrogen Therapy and Its Future Prospects for Ameliorating COVID-19: Clinical Applications, Efficacy, and Modality. *Biomedicines* **2023**, *11*, 1892. [CrossRef]
24. Mizuno, K.; Watanabe, K.; Yamano, E.; Ebisu, K.; Tajima, K.; Nojima, J.; Ohsaki, Y.; Kabayama, S.; Watanabe, Y. Antioxidant effects of continuous intake of electrolyzed hydrogen water in healthy adults. *Heliyon* **2022**, *8*, e11853. [CrossRef] [PubMed]
25. Tsujimoto, Y.; Kuratsune, D.; Kabayama, S.; Miyazaki, M.; Watanabe, Y.; Nishizawa, Y.; Nakayama, M. Amelioration of fatigue in chronic dialysis patients with dialysis solution employing electrolyzed water containing molecular hydrogen (H_2) and its association with autonomic function balance. *Ren. Replace. Ther.* **2021**, *7*, 58. [CrossRef]
26. LeBaron, T.W.; Sharpe, R.; Ohno, K. Electrolyzed–Reduced Water: Review I. Molecular Hydrogen Is the Exclusive Agent Responsible for the Therapeutic Effects. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 14750. [CrossRef] [PubMed]
27. Asgharzadeh, F.; Tarnava, A.; Mostafapour, A.; Khazaei, M.; LeBaron, T.W. Hydrogen-rich water exerts anti-tumor effects comparable to 5-fluorouracil in a colorectal cancer xenograft model. *World J. Gastrointest. Oncol.* **2022**, *14*, 242–252. [CrossRef]
28. Mohd Noor, M.N.Z.; Alauddin, A.S.; Wong, Y.H.; Looi, C.Y.; Wong, E.H.; Madhavan, P.; Yeong, C.H. A Systematic Review of Molecular Hydrogen Therapy in Cancer Management. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2023**, *24*, 37–47. [CrossRef]
29. Xiong, J.; Lipsitz, O.; Nasri, F.; Lui, L.M.W.; Gill, H.; Phan, L.; Chen-Li, D.; Iacobucci, M.; Ho, R.; Majeed, A.; et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J. Affect. Disord.* **2020**, *277*, 55–64. [CrossRef]
30. Mizuno, K.; Sasaki, A.T.; Ebisu, K.; Tajima, K.; Kajimoto, O.; Nojima, J.; Kuratsune, H.; Hori, H.; Watanabe, Y. Hydrogen-rich water for improvements of mood, anxiety, and autonomic nerve function in daily life. *Med. Gas Res.* **2017**, *7*, 247–255. [CrossRef]
31. Fernández-Serrano, A.B.; Moya-Faz, F.J.; Giner Alegría, C.A.; Fernández Rodríguez, J.C.; Soriano Guilabert, J.F.; Del Toro Mellado, M. Effects of hydrogen water and psychological treatment in a sample of women with panic disorder: A randomized and controlled clinical trial. *Health Psychol. Res.* **2022**, *10*, 35468. [CrossRef] [PubMed]
32. Xia, C.; Liu, W.; Zeng, D.; Zhu, L.; Sun, X.; Sun, X. Effect of hydrogen-rich water on oxidative stress, liver function, and viral load in patients with chronic hepatitis B. *Clin. Transl. Sci.* **2013**, *6*, 372–375. [CrossRef] [PubMed]
33. Kura, B.; Szantova, M.; LeBaron, T.W.; Mojto, V.; Barancik, M.; Bacova, B.S.; Kalocayova, B.; Sykora, M.; Okruhlicova, L.; Tribulova, N.; et al. Biological Effects of Hydrogen Water on Subjects with NAFLD: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants* **2022**, *11*, 1935. [CrossRef] [PubMed]
34. Korovljev, D.; Stajer, V.; Ostojic, J.; LeBaron, T.W.; Ostojic, S.M. Hydrogen-rich water reduces liver fat accumulation and improves liver enzyme profiles in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled pilot trial. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **2019**, *43*, 688–693. [CrossRef] [PubMed]

35. Zanini, D.; Todorovic, N.; Korovljev, D.; Stajer, V.; Ostojic, J.; Purac, J.; Kojic, D.; Vukasinovic, E.; Djordjievski, S.; Sopic, M.; et al. The effects of 6-month hydrogen-rich water intake on molecular and phenotypic biomarkers of aging in older adults aged70 years and over: A randomized controlled pilot trial. *Exp. Gerontol.* **2021**, *155*, 111574. [CrossRef]
36. Hara, F.; Tatebe, J.; Watanabe, I.; Yamazaki, J.; Ikeda, T.; Morita, T. Molecular Hydrogen Alleviates Cellular Senescence in Endothelial Cells. *Circ. J.* **2016**, *80*, 2037–2046. [CrossRef]
37. Yao, H.T.; Yang, Y.H.; Li, M.L. Intake of molecular hydrogen in drinking water increases membrane transporters, p-glycoprotein,and multidrug resistance-associated protein 2 without affecting xenobiotic-metabolizing enzymes in rat liver. *Molecules* **2019**,*24*, 2627. [CrossRef]
38. Lin, Y.-N.; Tseng, T.-T.; Knuiman, P.; Chan, W.P.; Wu, S.-H.; Tsai, C.-L.; Hsu, C.-Y. Protein supplementation increases adaptationsto endurance training: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* **2021**, *40*, 3123–3132. [CrossRef]
39. Liang, Y.; Chen, Y.; Yang, F.; Jensen, J.; Gao, R.; Yi, L.; Qiu, J. Effects of carbohydrate and protein supplement strategies on endurance capacity and muscle damage of endurance runners: A double blind, controlled crossover trial. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* **2022**, *19*, 623–637. [CrossRef]
40. Delimaris, I. Adverse Effects Associated with Protein Intake above the Recommended Dietary Allowance for Adults. *ISRN Nutr.* **2013**, *2013*, 126929. [CrossRef]
41. Pal, S.; Ellis, V.; Dhaliwal, S. Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight andobese individuals. *Br. J. Nutr.* **2010**, *104*, 716–723. [CrossRef] [PubMed]
42. Feng, Z.; Yang, J.; Xu, M.; Lin, R.; Yang, H.; Lai, L.; Wang, Y.; Wahner-Roedler, D.L.; Zhou, X.; Shin, K.-M.; et al. Dietary supplements and herbal medicine for COVID-19: A systematic review of randomized control trials. *Clin. Nutr. ESPEN* **2021**, *44*, 50–60. [CrossRef] [PubMed]
43. Garg, P.; Alambayan, J.; Garg, V. Herbal Approaches in the Management of Mental Depression. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2023**, *22*, 98–124. [CrossRef] [PubMed]
44. Sarris, J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother. Res.* **2018**, *32*, 1147–1162. [CrossRef]
45. Woelk, H.; Arnoldt, K.H.; Kieser, M.; Hoerr, R. Ginkgo biloba special extract EGb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* **2007**, *41*, 472–480. [CrossRef]
46. Pu, S.-Y.; Huang, Y.-L.; Pu, C.-M.; Kang, Y.-N.; Hoang, K.D.; Chen, K.-H.; Chen, C. Effects of Oral Collagen for Skin Anti-Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2023**, *15*, 2080. [CrossRef]
47. Al-Atif, H. Collagen Supplements for Aging and Wrinkles: A Paradigm Shift in the Fields of Dermatology and Cosmetics. *Dermatol. Pract. Concept.* **2022**, *12*, e2022018. [CrossRef]
48. Richard, M.J.; Roussel, A.M. Micronutrients and ageing: Intakes and requirements. *Proc. Nutr. Soc.* **1999**, *58*, 573–578. [CrossRef]
49. Jin, Z.; Zhao, P.; Gong, W.; Ding, W.; He, Q. Fe-porphyrin: A redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Res.* **2023**, *16*, 2020–2025. [CrossRef]
50. Sumbalová, Z.; Kucharská, J.; Rausová, Z.; Gvozdjáková, A.; Szántová, M.; Kura, B.; Mojto, V.; Slezák, J. The Effect of Adjuvant Therapy with Molecular Hydrogen on Endogenous Coenzyme Q_{10} Levels and Platelet Mitochondrial Bioenergetics in Patientswith Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 12477. [CrossRef]
51. Hydrogen Water [CrossRef]